

**MÖGLICHKEITEN UND GEFAHREN DER
BEHANDLUNG DES MEKONIUMILEUS
MIT N-ACETYLCYSTEIN**

Ludwig Schuster

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554607_0076

Aus der Chir. - Orth. Abteilung (Direktor: Prof.Dr. W.Ch. Hecker)
der Univ. Kinderklinik München im Dr.v.Haunerschen Kinderspital

MÖGLICHKEITEN UND GEFAHREN DER BEHANDLUNG DES
MEKONIUMILEUS MIT N-ACETYLCYSTEIN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ludwig Schuster

aus Regensburg

I 9 7 3

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. W. Ch. Hecker
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	24. IV. 1973



<u>I n h a l t</u>	<u>Seite</u>
I EINLEITUNG	3
II MUKOVISZIDOSE UND MEKONIUMILEUS	4
Kurze Darstellung der Mukoviszidose: Pathologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie	4
Klinisches Bild und Diagnose des Meko- niumileus	9
III DIE BEHANDLUNG DES MEKONIUMILEUS	13
Bisheriges chirurgisches Vorgehen beim Mekoniumileus	13
Behandlung des Mekoniumileus unter Ver- wendung des Mukolytikums N-Acetylcystein	14
IV EIGENE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT N-ACETYLCYSTEIN AN DER RATTE	17
Fragestellung	17
Versuchsanordnung	18
Ergebnisse	19
V DISKUSSION DER EXPERIMENTELLEN UND KLINISCHEN ERFAHRUNGEN MIT N-ACETYL- CYSTEIN	36
VI ZUSAMMENFASSUNG	44
VII LITERATUR	48

I EINLEITUNG

Der Mekoniumileus ist die erste und klassische Manifestation der schweren Mukoviszidose beim Neugeborenen. Bedingt durch die patho-physiologischen Gegebenheiten der Grundkrankheit stellt er die Funktion des Darmes und damit das Leben des neugeborenen Kindes mehr in Frage als jede andere Form des Neugeborenenileus. Seine Behandlung war seit der ersten Beschreibung durch LANDSTEINER (33), der bereits einen Zusammenhang mit der "Zystischen Pankreasfibrose" vermutete, mit einer infausten Prognose belastet. Obwohl es sich beim Mekoniumileus um einen mechanischen Ileus handelt, blieb die Beseitigung des obturierenden Hindernisses und damit die Herstellung einer normalen Darm-passage trotz verschiedenartiger Operationsverfahren überaus problematisch, da die Entfernung der hochgradig viskösen und zäh an der Darmschleimhaut haftenden Mekoniummassen sehr häufig nur ungenügend gelang.

Es wurde daher schon früh versucht, die abnorme Viskosität des Mekoniums durch einen chemischen Prozess herabzusetzen. FARBER (19) konnte bereits 1942 zeigen, daß durch Pankreas-fermente eine Lösung des Mekoniums möglich ist. Trotzdem war die klinische Anwendung von Fermentpräparaten in der Folgezeit nicht befriedigend.

1963 gelang es MEEKER und KINCANNON (41, 42) das Mekonium beim Mekoniumileus erfolgreich mit dem Mukolytikum "N-Acetylcystein" zu lösen, das in der Therapie der pulmonalen Form des Mukoviszidose bereits Eingang gefunden hatte (REAS 47, ROSSI et al. 52, SCHULTZE-JENA 56, STEPHAN et al. 66, STEPHAN 67, WINDORFER 70). In der Zwischenzeit konnten mehrere Autoren die Erfahrungen MEEKERS bestätigen (REGENBRECHT et al. 48, SHAW 60, SIMPSON et al. 63, WITTRIN et

al. 71); Berichte über schädigende Nebenwirkungen, insbesondere über die lokale Wirkung dieser Substanz auf die Darmwand sind jedoch spärlich.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, neben der Diskussion der bereits vorliegenden klinischen Erfahrungen mit N-Acetylcystein, die im Tierexperiment vor allem an der Darmwand gesehenen Reaktionen auf enteral appliziertes N-Acetylcystein darzustellen und auf die damit verbundenen Gefahren bei der Behandlung des Mekonium-ileus hinzuweisen.

II MUKOVISZIDOSE UND MEKONIUMILEUS

KURZE DARSTELLUNG DER MUKOVISZIDOSE : PATHOLOGIE, PATHOPHYSIOLOGIE, DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Die Mukoviszidose ist heute als eine autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung gesichert (ANDERSEN 2), wobei die heterozygoten Merkmalsträger entgegen früheren Annahmen frei von den klinischen Symptomen sind, die nur der homozygote Merkmalsträger aufweist. (SCHULTZE-JENA 56). Da bisher an Zahl und Morphologie der Chromosomen keine abnormen Veränderungen gefunden wurden, ist der Defekt isoliert im Bereich eines Gens zu suchen; er wird im kurzen Arm des Chromosoms 5 vermutet (SMITH et al. 64). Von den nicht geschlechtsgebundenen Erbkrankheiten im Kindesalter steht die Mukoviszidose an einer der ersten Stellen. Nach Erhebungen in den USA, England und Australien muß eine Mindesthäufigkeit von 1 : 2500 angenommen werden (AKTUELLE PROBLEME DER MUKOVISZIDOSE 1), von anderen Autoren wird sie bereits mit 1 - 2 Erkrankungen auf 1000 angegeben (KELLER und WISKOTT 30). Die Ursache für diese unter-

schiedliche Häufigkeitsangabe dürfte in einer auch heute noch mangelhaften Diagnosestellung der Mukoviszidose zu suchen sein. Die Angaben über das Vorkommen des Mekoniumileus innerhalb der Mukoviszidose schwanken ebenfalls erheblich; an Hand großer Statistiken liegt die Häufigkeit bei etwa 15 % (COERPER et al. 7, DONNISON et al. 14, HERZOG 27, HOLSCLOW et al. 29, SCHWACHMAN et al. 62). Die Gründe für diese relativ geringe Häufigkeit des Mekoniumileus sind noch ungeklärt. Latente Verlaufsformen einer Mekoniumverdickung bei Mukoviszidose scheinen im Sinne des sogenannten Mekonium-Pfropf-Syndroms möglich zu sein.

Die kausalen, pathophysiologischen Vorgänge bei der Mukoviszidose entziehen sich noch weitgehend einer schlüssigen Deutung. Aus den zahlreichen, zum Teil nebeneinander stehenden Einzelbeobachtungen geht jedoch sicher hervor, daß es sich um eine Funktionsstörung aller exokrinen Drüsen handelt, wobei in den Sekreten sowohl die Elektrolytkonzentration als auch Menge und Konsistenz des produzierten Schleimes pathologisch verändert sind. 1953 machte DI SANT'AGNESE et al. (10, 11, 12) die in theoretischer und diagnostischer Hinsicht entscheidende Entdeckung, daß die Elektrolyte Natrium und Chlor im Schweiß immer signifikant erhöht sind. SCHULZ et al. (57) konnte später nachweisen, daß der Primärschweiß von Mukoviszidose-Patienten normal zusammengesetzt ist. Die Konzentrationsstörung muß folglich im System der Drüsenausführungsgänge zustande kommen, in denen physiologischerweise durch osmotische Verdünnung bzw. Natriumrückresorption die Endkonzentration des Schweißes erreicht wird. Als ursächlichen Hemmfaktor für die fehlerhafte Konzentration nimmt MANGOS et al. (37, 38, 39) ein stark basisches, membranwirksames Makromolekül an, das mittels seiner positiven Ladung den Elektrolyttransport durch das Epithel der

Ausführungsgänge hemmt. Der fragliche Eiweißkörper ist biochemisch noch nicht isoliert; möglicherweise ist er identisch mit einem von SPOCK et al. (65) regelmäßig im Serum von Mukoviszidose-Patienten nachgewiesenen Makroglobulin, das an den Cilien von Geißelzellen verschiedener Spezies eine Störung ihrer sonst synchronen Flimmerbewegung hervorruft.

Entscheidend für den Krankheitsverlauf ist jedoch die abnorme Konsistenz des Schleimes in den Drüsen mit vorwiegend mukoider Sekretion. Viskosität und Mukoid-Rate dieser Sekrete sind erhöht, die Sekretmengen dagegen vermindert. Die drüsentragenden Organe, die in der Regel mit Ausnahme des Darmes beim Mekoniumileus bei Geburt noch keine wesentlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen aufweisen, erfahren infolge der Obstruktion der Drüsenausführungsgänge durch das zähflüssige Sekret rasch eine schwerwiegende und irreparable Zerstörung, die nur bei frühzeitig einsetzender und maximaler Therapie in Grenzen gehalten werden kann (SCHULTZE-JENA 56). Davon am auffälligsten betroffen sind der exkretorische Teil des Pankreas, was der Erkrankung zunächst nach ihrer ersten klinischen Beschreibung durch FANCONI et al. (18) den heute nicht mehr ganz zutreffenden Namen "Zystische Pankreasfibrose" einbrachte, und die Bronchialdrüsen, deren Beteiligung wegen der unweigerlich folgenden und dann chronisch-progressiv verlaufenden Infektion des Respirationstraktes immer im Vordergrund steht. (KELLER und WISKOTT 30).

Über die ursächlichen Mechanismen der gestörten Schleimsekretion bestehen ebenfalls uneinheitliche Vorstellungen. Neben einer Änderung der chemischen Zusammensetzung der Glykoproteide mit Verschiebung der Relation Fukose : Sialinsäure zugunsten der Fukose (DISCHE 13) wird die Möglichkeit einer physiko-chemischen

mischen Umformung der Tertiärstruktur der Mukoproteide diskutiert; es wird vermutet, daß durch Änderung der umgehenden Elektrolytsituation und durch Wechselwirkungen zwischen Elektrolyten und Glykoproteiden auffallend trübe und sehr visköse Mukoid-Aggregate entstehen; GUGLER (24) konnte eine solche Wechselbeziehung zwischen Kalzium und bestimmten Glykoproteidfraktionen bei Mukoviszidose-Patienten nachweisen. In ähnlicher Weise wird von DI SANT'AGNESE und TALAMO (12) ein unlöslicher Kalzium-Glykoproteid-Komplex ursächlich für die Viskositätserrhöhung des Mekoniums beim Mekoniumileus angesehen.

Entgegen der Meinung GLANZMANNs (22), der schon 1946 auf die kausale Bedeutung einer abnormen Schleimproduktion auch anderer intestinaler Drüsen als des Pankreas hinwies, lasten eine Reihe von Autoren die Viskositätszunahme des Mekoniums komplexen Eiweißverbindungen an, die aus dem verschluckten Fruchtwasser stammen und auf Grund der Pankreasinsuffizienz vermehrt anfallen sollen. (BUCHANAN 6 - SCHACHTER et al. 54 - SCHUTT et al. 58 - YOUNG et al. 72). Immerhin konnte YOUNG (72) nachweisen, daß das elektrophoretische Eiweißmuster der Amnionflüssigkeit mit dem des Mekoniums beim Mekoniumileus praktisch identisch ist. Auch KNAUFF und ADAMS (31) fanden bei einer vergleichenden Analyse des Mekoniums eines gesunden und eines am Mekoniumileus leidenden Neugeborenen ein erheblich differierendes Verteilungsmuster der Proteine und Mukoproteide: beim Mekoniumileus war die absolute Menge der Albumine und Mukoproteide deutlich erhöht, im Mekonium des gesunden Kindes dagegen überwog der Anteil kurzkettiger Eiweißverbindungen.

Auf die vielen, mit der Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose verbundenen Probleme kann im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Als sicherster Weg zur Diagnosestellung muß die Bestimmung der Schweiß-Elektrolyte mittels Pilocarpin-Iontophorese hervorgehoben werden; daneben eignet sich diagnostisch auch - besonders für das Screening - der Natrium-Ionen-Nachweis im Speichel mit Hilfe einer speziellen Natrium sensiblen Elektrode (CONRAD et al. 8 - LAWSON et al. 34). Unsicher ist der Schweißtest nur in den ersten Lebenstagen, da hier die Normwerte physiologischerweise in einem Bereich liegen, der später als pathologisch gilt (Normwerte: bis 40 mÄq/l, pathologische Werte: über 60 mÄq/l für Natrium und Chlor). Beim Mekoniumileus kann daher die laboratoriumstechnische Diagnose der Mukoviszidose in der Regel erst nach der Laparotomie gestellt werden.

Die große Variationsbreite im Schweregrad der Mukoviszidose ist häufig die Ursache für das Übersehen oder nicht rechtzeitige Erkennen dieses Krankheitsbildes. Daher muß jede länger dauernde und differenzialdiagnostisch nicht gesicherte bronchopulmonale Erkrankung im Kindesalter unter dem Verdacht einer Mukoviszidose untersucht werden. Das gleiche gilt für andauernde Gedeihstörungen bei gutem Appetit und schlechten Stühlen.

Die Therapie bleibt vorerst auf eine symptomatische beschränkt und versucht die Brochialobstruktion durch Verflüssigung der viskösen Sekrete zu beseitigen oder wenn möglich primär zu verhindern (Nebelzelt-Behandlung, Inhalation mukolytischer Aerosole, Klopfdrainage des Thorax) und die ständig drohende oder chronisch rezidivierende bronchopulmonale Infektion antibiotisch zu bekämpfen. Die Behandlung des intestinalen Defektes ist dagegen bei entsprechender Diät und Fermentsubstitution weit weniger schwierig. Wesentlich für die Lebenserwartung der betroffenen Kinder ist jedoch, daß die Behandlung so früh wie möglich einsetzt und kontinuierlich fortgeführt wird, was die Mitarbeit des Elternhauses erfordert und erhebliche soziale Probleme aufwirft.

KLINISCHES BILD UND DIAGNOSE DES MEKONIUMILEUS

Die Diagnose des Mekoniumileus kann wegen seiner Ähnlichkeit mit der Symptomatik anderer Ileusformen im Neugeborenenalter erheblich erschwert sein und oft erst bei der Operation exakt gestellt werden. Auf die Unsicherheit der Schweiß-Elektrolytbestimmung in den ersten Lebenstagen wurde bereits hingewiesen.

Meist werden schon unmittelbar nach der Geburt

klassische Symptome eines Darmverschlusses gefunden:
 aufgetriebenes Abdomen, deutlich erkennbare Darmsteifungen,
 vermehrte Venenzeichnung der Bauchhaut, fehlendes Peristaltik-
 geräusch und rasch einsetzendes, galliges Erbrechen. Immer
 fehlt der Abgang normalen Mekoniums;

Hinsichtlich der Differenzialdiagnose ist der Wert einer Röntgen-
 Leeraufnahme des Abdomens umstritten: das auf einer feinblasigen
 Luftdurchmischung oder auf kontrastgebenden Lipoidteilchen im
 Mekonium beruhende und von NEUHAUSER (43) erstmals als
 typisch beschriebene Röntgenzeichen, das als sagokorn-ähnliche
 Massenzeichnung imponiert, wurde häufig auch bei anderen
 Formen des Neugeborenenileus beobachtet (LEONIDAS et al. 35)
 und ist wie das Vorhandensein oder Fehlen von Spiegelbildungen
 wohl nur vom Zeitpunkt der Untersuchung abhängig. Im
 Gegensatz zu GROSS (23), der das Fehlen der sonst für einen
 Ileus typischen Flüssigkeitsspiegel auf dem Röntgenbild als
 signifikant für das Vorliegen eines Mekoniumileus bezeichnet,
 wurde sowohl von HERSON (26) als auch von LEONIDAS (35)
 dieses röntgenologische Merkmal nur bei einem Viertel der
 von ihnen untersuchten Patienten gesehen.

Dagegen kann die retrograde Kontrastdarstellung des Kolons
 diagnostisch wertvoll sein, besonders wenn es gelingt, das
 Kontrastmittel bis über die Ileozökalklappe und den obturier-
 ten Ileumabschnitt zu bringen (LEONIDAS et al. (35) - NOBLETT
 44).

Ähnlich wie bei der Dünndarmatresie kommt es immer zur Darstellung eines Mikrokolons, das im Falle des Mekoniumileus häufig perlschnurartige Aussparungen aufweist. Gelingt die Darstellung der unteren Ileumabschnitte, kann damit aber differenzialdiagnostisch in den meisten Fällen die Dünndarmatresie und der Morbus Hirschsprung ausgeschlossen werden. Die röntgendiagnostische Abgrenzung des "komplizierten" Mekoniumileus ist - abgesehen vielleicht von den für die Mekoniumperitonitis typischen Kalzifikationen - ebenso schwierig und unbefriedigend (LEONIDAS et al. 35).

Anderen, der Diagnosesicherung eventuell dienlichen aber zeitraubenden Massnahmen, wie Bestimmung des Fermentgehaltes im Duodenalsaft, sind im Hinblick auf die Dringlichkeit der operativen Abklärung eines manifesten Neugeborenenileus keine Bedeutung beizumessen.

Bei der Laparotomie können am Ileum gewöhnlich drei Abschnitte unterschieden werden: das terminale Ileum ist der eigentlich obturierte, den Ileus verursachende Darmabschnitt, der im Querschnitt dem anschließenden Mikrokolon entspricht; er enthält kugelförmige Konglomerate von wachsartiger, gelbgrünlicher Konsistenz, die fest der Schleimhaut anhaften. Der oralwärts anschließende Abschnitt ist deutlich erweitert und beinhaltet eine hochvisköse, teerartige Mekoniummasse, die so fest an der Schleimhaut haftet, dass diese beim Versuch der mechanischen Entfernung des Mekoniums verletzt wird. Der nächst höhere Darmabschnitt, der je nach Ausdehnung auch auf das Jejunum übergreifen kann, ist meist hochgradig dilatiert durch dünnflüssigen, mekoniumähnlichen Darminhalt, der sich aber ohne Schwierigkeit mechanisch entfernen läßt.

Neben dieser unkomplizierten Form des Mekonium-ileus werden häufig zusätzliche Komplikationen gesehen wie Volvulus, Atresie, Perforation mit Mekoniumperitonitis und Gangrän des Darmes, die als Folge des bereits intrauterin abgelaufenen Ileusgeschehens aufzufassen sind. Ihr zahlenmäßiges Verhältnis zur Gesamtzahl der Mekoniumileus-Fälle wird in Tabelle 1 wiedergegeben. Dagegen scheint für die Kombination des Mekoniumileus mit anderen Malformationen keine bestimmte Häufigkeit vorzuliegen (HOLSCLAW et al. 28).

Tabelle 1

Verhältnis der komplizierten Mekoniumileus-Fälle zur Gesamtzahl bei verschiedenen Autoren:

	Gesamtzahl der Fälle:	davon kompliziert:
COERPER et al.:	12	9
DONNISON et al.:	127	59
HOLSCLAW et al.:	109	64
LEONIDAS et al.:	60	36
REGENBRECHT :	11	4

III DIE BEHANDLUNG DES MEKONIUM - I LEUS

BISHERIGES CHIRURGISCHES VORGEHEN BEIM MEKONIUM - ILEUS

Das frühere operative Vorgehen beim Mekoniumileus war so uneinheitlich wie die Vorstellungen über die Genese der Grunderkrankheit. MATZNER (40), FOX et al. (20), HIATT et al. (28) haben versucht durch Enterotomie - oft an mehreren Stellen vorgenommen - das impaktierte Mekonium mechanisch, teils durch Ausmelken des Darmes, teils durch Spülungen mit Ferment- oder physiologischer Kochsalzlösung zu entfernen. Das langwierige und den Darm erheblich traumatisierende Verfahren brachte schlechte Ergebnisse, besonders wenn es auf die Enterotomie beschränkt blieb. HIATT et al. (28) beschrieben 1948 die erste erfolgreiche Behandlung bei fünf Fällen von Mekoniumileus, wobei sie über eine Ileostomie das Mekonium mittels Kochsalzlösung auswuschen. GROSS (23) bezweifelte den Wert dieser Methode auf Grund eigener Mißerfolge und befürwortete die Vorlagerung des obturierten Darmes nach MIKULICZ mit anschließender Abtragung und Bildung einer doppelläufigen Fistel, die auch von DONNISON et al. (14) und OBERNIEDER MAYR (45) angegeben wird. Das zeitliche Mißverhältnis zwischen Dauer der von einem Neugeborenen trotz optimaler Infusionsbehandlung immer schlecht tolerierten Dünndarmfistel und dem Zeitraum, der benötigt wurde, den aboralen Mikrodarm funktionsfähig zu bekommen, war die häufige Ursache für den letalen Ausgang (OBERNIEDER MAYR 45).

Neben verschiedenen Verfahren der Ileostomie, die postoperativ eine Dekompression der erweiterten Darmabschnitte und eine Spülung des terminalen Ileum ermöglichten - z.B. mit dem Doppelschlauchsystem nach REHBEIN (50) - brachte erst die ausgedehnte Resektion des erkrankten Darmabschnittes mit primärer Anastomose deutlich bessere Resultate, wie die Statistik von HOLSCLOW (29) beweist. Seit 1961 hat sich dieses Vorgehen in Kombination mit einer Y-förmigen Anastomose und Entlastungsfistel - entweder nach BISHOP und KOOP (4) oder SANTULLI (53) - als Methode der Wahl durchgesetzt. Sie scheint die besten Ergebnisse zu bringen und der Vorlagerung nach MIKULICZ oder alleinigen Enterotomie weitaus überlegen zu sein (COERPER et al. 7, HECKER 25, KREJCI et al. 32).

BEHANDLUNG DES MEKONIUMILEUS UNTER VERWENDUNG DES MUKOLYTIKUMS N - ACETYLCYSTEIN

SHEFFNER (61) und REAS (47) legten an Hand experimenteller und klinischer Studien dar, dass mit dem azetylierten Derivat der natürlich vorkommenden Aminosäure l-Cystein - N-Acetylcystein - die Viskosität von Mukoproteiden, hier insbesondere der Bronchialsekrete mukoviszidosekranker Kinder, effektiv herabgesetzt werden kann. Nach SHEFFNER handelt es sich dabei weder um einen enzymatischen noch detergierenden Wirkungsmechanismus, sondern um das Aufbrechen und damit eine Verkürzung der Tertiärstruktur der Mukoidpolymerisate an ihren Disulfidbindungen mittels der freien Sulfhydryl-Gruppe des N-Acetylcysteins. Der therapeutische Wert dieser Substanz als Mukolytikum für die Behandlung der pulmonalen Manifestation der Mukoviszidose ist seither ausführlich dargestellt worden

(SCHULTZE-JENA et al. 56, STEPHAN 67, STEPHAN et al. 66, WINDORFER et al. 70).

MEEKER et al. (41, 42) beschrieben 1964 als erste die Möglichkeit, eingedicktes Mekonium durch Instillation von N-Acetylcystein in den Darm zu verflüssigen. Sie berichten über 6 Neugeborene mit Mekoniumileus: 3 mit unkompliziertem Mekoniumileus, 3 mit Komplikationen wie Perforation und Mekoniumperitonitis, bei denen sie folgende Methode anwandten: mittels eines Katheters, der über eine Gastrostomie in den Dünndarm vorgeschoben wurde, instillierten sie 100 - 150 ml eines Lösungsgemisches von 20 %igem N-Acetylcystein und 1 %igem Wasserstoffperoxyd (Mischungsverhältnis 1 : 1). Nach einer Verweildauer von 30 - 45 Minuten konnten sie dann diese Lösung zusammen mit dem weitgehend verflüssigten Mekonium wieder absaugen, ohne dass eine Dünndarmresektion "aus Gründen der Obturation" notwendig gewesen wäre. Trotz - dem haben die Verfasser zur Sicherheit in jedem Fall eine Ileocolostomie angelegt. Bei 5 von den genannten 6 Kindern wurde auf diese Weise der Ileus sicher beseitigt; eines verstarb 3 Tage nach der Operation an einer Sepsis. MEEKER betont, weder eine Störung der vitalen Funktionen noch eine spezielle Wirkung im Bereich der Darmwand durch N-Acetylcystein gesehen zu haben.

In einer von SHAW (60) eingeleiteten Umfrage innerhalb der American Academy of Pediatrics (Surgical Section) bestätigten 46 Kinderchirurgen (das sind 43 % der Befragten und 75 % derjenigen, die N-Acetylcystein bei der Behandlung des Mekoniumileus verwendet hatten), in 79 % der angegebenen Fälle -

total 175 Fälle - mit N-Acetylcystein einen signifikanten Lösungseffekt auf das abnorm-visköse Mekonium gesehen zu haben (1969).

SIMPSON et al. (63) berichten über das ausschließlich konservative Vorgehen im Falle eines zwei Tage alten Neugeborenen mit der klinischen Symptomatik eines Mekoniumileus, der später auch durch den Schweißtest gesichert wurde. Es gelang ihnen nur durch Instillation von 10 %igem N-Acetylcystein (über eine Duodenalsonde und durch mehrfache Einläufe) die Ileussituation dieses Kindes in weniger als 24 Stunden zu beseitigen.

WITTRIN und SCHWEMMLE (71) beobachteten von 1960 bis 1969 sieben Mal einen Mekoniumileus bei gesicherter Mukoviszidose. Bis 1964 wurden verschiedene Operationsverfahren gewählt: teils Enterotomie kombiniert mit Pankreonspülung, teils Resektion mit primärer Anastomose; alle diese Kinder verstarben. Von 1966 bis 1969 (3 Fälle) wurde intraoperativ zusätzlich N-Acetylcystein in den Darm eingebracht: zwei Mal in Verbindung mit einer Enterotomie und Resektion einer perforierten Jejunumschlinge bzw. eines distalen gangränösen Ileumabschnittes; einmal spritzten die Verfasser das N-Acetylcystein nach der Methode von REGENBRECHT (48) ohne Eröffnung des Darmes lediglich mit einer feinen Kanüle in die betroffenen Darmabschnitte und erreichten damit eine so ausgiebige Lösung des Mekoniums, dass es über eine Duodenalsonde und durch Ausstreifen über den Dickdarm vollständig entfernt werden konnte. Von diesen letzten 3 Kindern verstarb nur dasjenige mit der intrauterinen Jejunumperforation.

REGENBRECHT et al. (48) haben seit 1965 ebenfalls das von MEEKER et al. (41, 42) propagierte N-Acetylcystein/Wasser-stoffperoxyd-Gemisch zur Mekoniumverflüssigung verwendet und versucht, beim unkomplizierten Mekoniumileus die Resektion oder Ileostomie überhaupt zu vermeiden. Sie injizierten die mukolytische Lösung mittels einer tangential durch die Darmwand geführten Injektionstechnik an mehreren Stellen in das Lumen und verzichteten primär auf eine Ileostomie oder Resektion. Dabei konnten sie immer eine sofortige Ablösung des zähen Mekoniums von der Darmwand im Bereich der Injektionsstellen beobachten. Bei 3 von 7 Patienten wurde der Ileus auf diese Weise sicher beseitigt. Bei 3 weiteren blieb die Darmfunktion trotz anfänglichen Mekoniumabgangs später so ungenugend, dass eine - dann erfolglose - Ileostomie notwendig wurde. 1 Kind verstarb wenige Stunden nach der operativen Instillation des N-Acetylcysteins an den Folgen eines nicht beherrschbaren Schocks. Darauf wird im letzten Teil der Arbeit noch eingegangen werden.

IV EIGENE EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN MIT N - ACETYLCYSTEIN AN DER RATTE

FRAGESTELLUNG

Ausgehend von klinischen Beobachtungen wie massiven Darmadhäsionen und Volumenmangelschock nach intraoperativer, enteraler Instillation von N-Acetylcystein (REGENBRECHT - 48, 49), oder ausgedehnten Infarzierungen, die an den Stellen beobachtet wurden, wo N-Acetylcystein in den Darm gespritzt

worden war (VAN DE VOOREN - 69) und der Tatsache, daß in der Literatur über diese Therapieform des Mekoniumileus kaum Berichte über mögliche Nebenwirkungen des N-Acetylcystein vorliegen, wurden folgende Fragen tierexperimentell untersucht:

- 1) Welche makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen ruft die enterale Applikation von N-Acetylcystein beim Versuchstier, besonders an der Darmwand hervor?
- 2) Wie wird das bereits im klinischen Bereich zur Verdünnung des N-Acetylcysteins verwendete Wasserstoffperoxyd vom Versuchstier toleriert?
- 3) Wie groß ist die Flüssigkeitsverschiebung in das Darmlumen, die auf Grund der Hyperosmolarität des N-Acetylcystein zu erwarten ist?
- 4) Wie groß ist diese Flüssigkeitsverschiebung nach enteraler Applikation anderer hyperosmolarer Lösungen im Vergleich zu der mit N-Acetylcystein gesehenen?

VERSUCHSANORDNUNG

Zur Fragestellung 1) und 2): hier wurden die Lösungen N-Acetylcystein - 20%-ig - und Wasserstoffperoxyd - 3%-ig und 1%-ig - einer Reihe von Rattenkollektiven (n = 6 bis 12 pro Kollektiv) in den Enddarm gespritzt und ihre Wirkung am Darm, in Abhängigkeit von Dosis und Verweildauer, makroskopisch und bei N-Acetylcystein auch mikroskopisch untersucht.

Zur Frage stellung 3) und 4): die nach enteraler Verabreichung von N-Acetylcystein und anderen hyperosmolaren Lösungen zu erwartende Flüssigkeitsverschiebung in das Darmlumen wurde an zwei Parametern untersucht:

- a) an der Zunahme des Darmgewichts,
- b) an der Änderung des Hämatokritwertes.

Die so gefundenen Mittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen wurden hinsichtlich Standardabweichung und Signifikanz mit Kontrollgruppen verglichen, die an Stelle der Versuchslösung die gleiche Menge physiologischer NaCl - Lösung erhalten hatten. Analog dazu wurde N-Acetylcystein mit folgenden, ebenfalls hypertonen Lösungen verglichen: Glukose - 44%ig -, NaCl-Lösung - 7,5%ig -, und Gastrografin (R) - 76%ig.

Die Versuchstiere der zu vergleichenden Kollektive wurden vor Beginn des Versuches 24 Stunden nüchtern gehalten, hatten gleiches Geschlecht und annähernd gleiches Körpergewicht und wurden vor der Sektion mit 3 mg/100 g Körpergewicht narkotisiert.

Die genannten Lösungen wurden mittels einer Knopfkanüle in das Rektum injiziert, und der Anus mit einer Naht verschlossen, um das vorzeitige Herauspressen der Lösungen zu verhindern. Zur Gewichtsbestimmung des Darmes wurde dieser am Pylorus und Beckenausgang abgeklemmt, herausgetrennt, vom Mesenterium befreit und gewogen. Die Hämatokritbestimmung erfolgte an Vollblut, das aus dem Konjunktivalsack gewonnen

wurde. Für die histologische Untersuchung wurden die sofort nach Sektion entnommenen Darmwandpräparate in einem Lösungsgemisch (Verhältnis 1 : 1) von 10 %igem Formol und 7,5 %iger NaCl-Lösung fixiert; die Färbung der Schnitte erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin und nach van Gieson.

ERGEBNISSE

Zur Fragestellung 1) Welche makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen ruft die enterale Applikation von N-Acetylcystein beim Versuchstier, besonders an der Darmwand hervor?

Die Wirkung des 20 %igen N-Acetylcysteins wurde mit Dosierungen von 1,0 ml, 3,0 ml und 5,0 ml/Ratte und nach unterschiedlicher Verweildauer untersucht. In der Dosisgruppe 1,0 ml wurde je ein Tierkollektiv 1, 3, 5 und 24 Stunden nach Instillation der Lösung seziert, und ihr Befund mit dem einer Kontrollgruppe verglichen. Bei Sektion nach 1 Stunde war der makroskopische Befund der Bauchhöhle insbesondere des Darmkonvolutes identisch mit dem der Kontrollgruppe, die die gleiche Menge physiologischer NaCl-Lösung erhalten hatte. Nach 3-stündiger Verweildauer der N-Acetylcysteinlösung dagegen wurde bei allen Tieren eine leichte Flüssigkeitsansammlung in den unteren Dickdarmabschnitten sowie eine mässige Dilatation der dazugehörigen Mesenterialgefäße gesehen. Diese Befunde blieben auch bei dem nach 5 Stunden seziierten Kollektiv unverändert, bis auf 1 Tier, das schon nach 4 Stunden spontan ad exitum gekommen war und eine größere Flüssigkeitsansammlung in den aboralen Darmabschnitten

aufwies. Nach 24-stündiger Verweildauer wurden bei 6 von 12 Tieren des Kollektivs ganz vereinzelt petechiale Blutungen an der Serosa und eine immer noch zur Kontrollgruppe deutlich vermehrte Flüssigkeitsmenge im Dickdarm gesehen. Die restlichen Tiere dieser Gruppe wiesen aber einen normalen Bauchsitus auf.

Histologisch konnte innerhalb der Dosisgruppe 1,0 ml nur vereinzelt eine geringfügige Auflockerung der Submukosa des terminalen Dickdarmes und eine minimale Erweiterung ihrer Gefäße gesehen werden, wobei zur Dauer der Einwirkung des N-Acetylcysteins keine Unterschiede bestanden. Am Dünndarm dieser Gruppe wurde weder makroskopisch noch mikroskopisch eine pathologische Veränderung beobachtet.

In der Dosisgruppe 3,0 ml wiesen bereits die nach 1 Stunde seziierten Tiere eine auffällige Hyperämie im Bereich des gesamten Dickdarmes auf, der im Vergleich zu den Kontrolltieren stark mit Flüssigkeit gefüllt war und auch mehrfach Hämorrhagien an der Serosa zeigte. Nach 3-stündiger Verweildauer des N-Acetylcysteins waren diese Befunde noch ausgeprägter und erstreckten sich auch auf die unteren Abschnitte des Dünndarmes; die terminalen Abschnitte des Colons waren mit Hämorrhagien übersät, die Gefäße des übrigen Darmes makroskopisch deutlich erweitert (Abbildung 1). Aus dem für die 5-stündige Verweildauer vorgesehenen Kollektiv kamen von 6 Tieren 5 innerhalb der 4. Stunde spontan ad exitum: alle Tiere wiesen neben der schon geschilderten Hyperämie der Mesenterialgefäße frische Blutungen am Darm, besonders im Bereich des Kolons und eine immer noch anhaltende enorme

Flüssigkeitsfüllung des gesamten Darmkonvoluts sowie ein deutliches Transsudat in die freie Bauchhöhle auf.

Abbildung 1

Kleinfleckige bis konfluierende Serosablutungen am terminalen Kolon der Ratte (Bildmitte); daneben stark mit Flüssigkeit überfüllte Dünndarmschlingen (oben links im Bild): nach 3,0 ml N-Acetylcystein - rektal verabreicht - Verweildauer 3 Stunden



Das mikroskopische Bild dieser Gruppe entsprach den makroskopischen Befunden: nach 1 Stunde bot sich das Bild einer ausgeprägten ödematösen Verquellung der Submukosa mit stark dilatierten und gestauten Gefäßen. Nach 3-stündiger Verweildauer des N-Acetylcysteins wurden zusätzlich massive Blutaustritte in das Stroma der Mukosa beobachtet, teilweise auch verbunden mit Epitheldefekten (Abbildung 2).

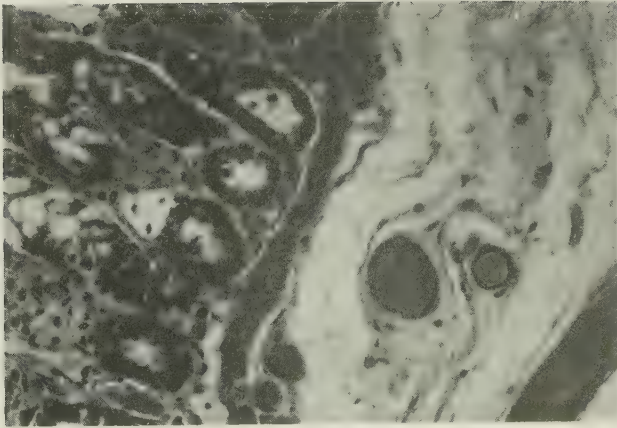


Abbildung 2: Histologisches Kolonpräparat der Ratte

Massenhaft Blutextravasate im Stroma der Schleimhaut (links im Bild; die Schleimhautkrypten sind vorwiegend an ihrer Basis quer getroffen). Die Submukosa (rechts im Bild) stark ödematös aufgelockert; Gefäße dilatiert und blutüberfüllt. Auch die lamina muscularis mucosae (Bildmitte) verbreitert und gequollen: nach 3,0 ml N-Acetylcystein - rektal verabreicht - Verweildauer 3 Stunden.

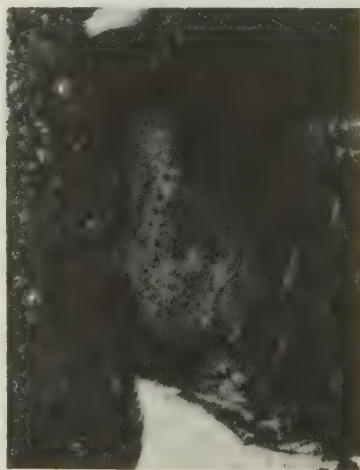
In der Dosisgruppe 5,0 ml wurde je ein Kollektiv nach 1/2 Stunde und nach 1 Stunde untersucht: nach rektaler Instillation des N-Acetylcysteins wurden alle Tiere unter den Zeichen eines Schocks rasch moribund. Sowohl nach 1/2-stündiger wie nach 1-stündiger Verweildauer des N-Acetylcysteins bot sich bei der Sektion das Bild einer Peritonitis: massenhaft petechiale und auch flächenhafte Mämorrhagien an Serosa und parietalem Peritoneum (Abbildung 3) bei maximaler Blutfülle der Mesenterialgefäße und schon makroskopisch erkennbarem Ödem der Darmwand, besonders am Dickdarm. Dazu wurde reichlich seröse Flüssigkeit in der freien Bauchhöhle gesehen. Der Füllungszustand des gesamten Darmes war bei dieser Gruppe am größten.

Diejenigen Kollektive innerhalb der Dosisgruppe 5,0 ml, die für die Untersuchung nach 3 und 5 Stunden vorgesehen waren, kamen alle innerhalb von 1 1/2 bis 2 1/2 Stunden spontan ad exitum; die bei ihnen erhobenen Befunde waren mit den zuletzt geschilderten identisch.

Abbildung 3

Disseminierte Blutungsherde
am Peritoneum parietale der
Ratte:

nach 5,0 ml N-Acetylcystein -
rektal verabreicht - Verweil-
dauer 1 Stunde.



Die bei der Dosisgruppe 5,0 ml gefundenen histologischen Veränderungen an der Kolonwand entsprachen im Wesentlichen denen der Dosisgruppe 3,0 ml und imponierten als frische, hämorrhagische Entzündung der gesamten Darmwand (Abbildung 4; mit Gegenüberstellung des histologischen Kolonpräparates der Kontrollgruppe in Abbildung 5).

Es wurde ein weiteres Tierkollektiv untersucht, das neben dem rektal verabreichten N-Acetylcystein (Dosis 5,0 ml) die gleiche Menge physiologischer NaCl-Lösung subkutan injiziert erhalten hatte, in der Annahme, daß damit die Schockfolgen der zuvor gesehenen Flüssigkeitsverschiebung gemildert oder kompensiert werden könnten. Diese Versuchstiere starben jedoch innerhalb des gleichen Zeitraumes wie die vorangegangenen und wiesen bei der Untersuchung des Darmes auch die gleichen makroskopischen und mikroskopischen Befunde auf.

Zu Fragestellung 2) Wie wird das bereits im klinischen Bereich zur Verdünnung oder als Coagens des N-Acetylcysteins verwendete Wasserstoffperoxyd vom Versuchstier toleriert?

Alle Versuchstiere, denen rektal 5,0 ml einer frischen 3 %igen Wasserstoffperoxyd-Lösung eingespritzt worden waren, starben innerhalb von 5 bis 10 Minuten an den Folgen einer Sauerstoff-Gasembolie. Der gleiche Effekt konnte ausnahmslos auch mit einer Dosis von nur 3,0 ml erzielt werden. Bei der Sektion war der Magen-Darmtrakt dieser Tiere durch feinblasigen Schaum maximal überbläht; aber auch in den großen Mesenterialgefäßen, subkapsulär an der Leber und im rechten Herz waren Gasblasen

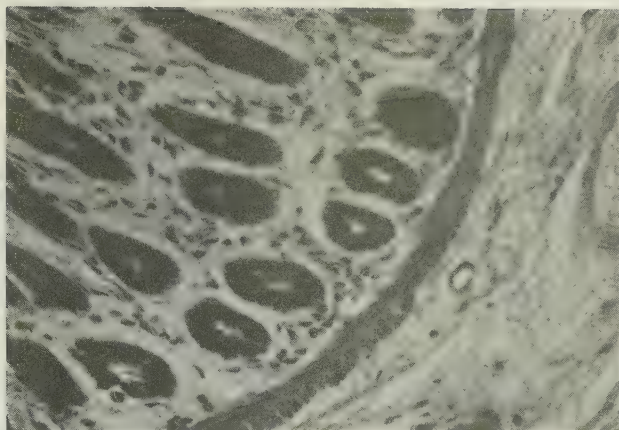


Histologisches Kolonpräparat der Ratte
Vergrößerung: 100 (Mikroskop) x 10, 7 (Foto)

Abbildung 4

Das Stroma der Schleimhaut (links im Bild) ist nahezu vollständig von Blutextravasaten ausgefüllt und als solches nicht mehr erkennbar. Mehrfache Epitheldefekte (äußerster Rand links). Starke ödematöse Auflockerung der Submukosa (rechts im Bild) mit 2 blutüberfüllten Gefäßen.

Nach 5,0 ml N-Acetylcystein, rektal verabreicht - Verweildauer 1 Stunde.



Histologisches Kolonpräparat der Ratte

Vergrößerung: 100 (Mikroskop) x 10,7 (Foto)

Abbildung 5

Dieses Vergleichsbild zu Abbildung 4 zeigt den basalen Teil der Mukosa (links im Bild, Krypten quer geschnitten) mit unauffälligem Stroma und eine normal dichte Submukosa (rechts im Bild). Keine Extravasate!

Nach 5,0 ml physiologischer NaCl-Lösung - rektal verabreicht, Verweildauer 1 Stunde.

nachweisbar. Andere Gefäßreaktionen, wie Blutungen oder Flüssigkeitsansammlungen in der freien Bauchhöhle wurden vermißt (Abbildung 6 und 7).

Abbildung 6

Bauchsitus der Ratte (Teilansicht): durch Sauerstoff-Gas stark überblähte Darmschlingen; das Rektum (rechts unten im Bild) ist durch Penetration von Sauerstoff-Gas in die Darmwand und deren Kapillargefäße milchglasfarben bis transparent geworden. Nach rektaler Gabe von 3,0 ml Wasserstoffperoxyd - 3 %ig.

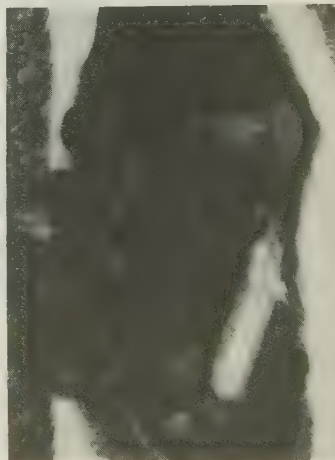


Abbildung 7

Bauchsitus der Ratte (Teilansicht): durch Sauerstoff-Gas embolisch hervorgerufene, subkapsuläre Gasblasen an der Leber Vorderseite (Bildmitte). Nach rektaler Gabe von 3,0 ml Wasserstoffperoxyd - 3 %ig.



Versuche mit einer nur 1 %igen Wasserstoffperoxyd-Lösung brachten bei einer Dosis von 5,0 ml ähnliche Ergebnisse: auch hier wurde - wenn auch im wechselndem Ausmaß - Schaumbildung im Magen-Darmtrakt gefunden; immerhin starben innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 2 Stunden nur 3 von 10 Tieren spontan. Dagegen wurde die Dosis von 1,0 ml sowohl einer 1 %igen als auch einer 3 %igen Lösung reaktionslos toleriert: die Tiere blieben während einer 24-stündigen Beobachtungszeit unauffällig und wiesen bei der anschließenden Sektion einen normalen Situs auf.

Zur Fragestellung 3) Wie groß ist die Flüssigkeitsverschiebung in das Darmlumen, die auf Grund der Hyperosmolarität des N-Acetylcystein zu erwarten ist?

Das zu untersuchende 20 %ige N-Acetylcystein ist eine stark hypertone Lösung mit einer Osmolarität (1,22 Mol/l), die etwa achtmal größer ist als die einer isotonen NaCl-Lösung (0,15 Mol/l). Um den vermehrten Einstrom von Körperflüssigkeit in das Darmlumen nach rektaler Gabe von N-Acetylcystein quantitativ zu erfassen, wurde das Gewicht des Darmkonvolutes (ohne Magen) und die Änderung des Hämatokritwertes bei unterschiedlicher Dosis und Verweildauer jeweils mit den analogen Werten einer Gruppe von Kontrolltieren verglichen, die an Stelle von N-Acetylcystein die gleiche Menge physiologischer NaCl-Lösung erhalten hatten. Die so bei den einzelnen Versuchs- und Kontrollgruppen gefundenen Mittelwerte des Darmgewichtes sind einschließlich Standardabweichung und Signifikanz in Abbildung 8 gegenübergestellt. Daraus geht hervor, daß bei der Dosis von 1,0 ml

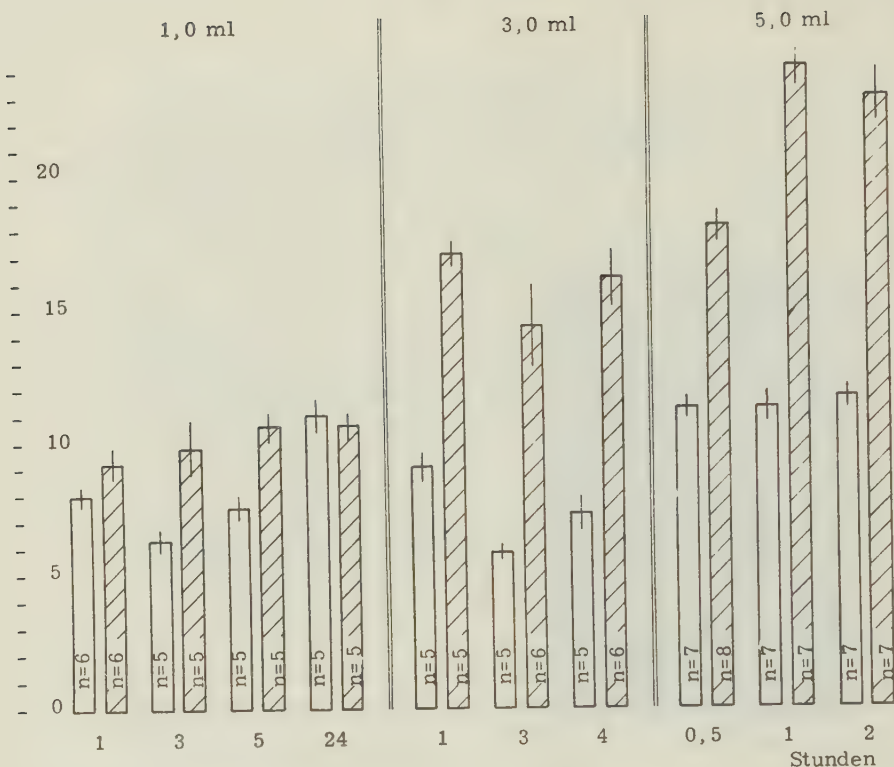


Abbildung 8

Darstellung der durch 20%iges N-Acetylcystein verursachten Flüssigkeitsverschiebung in das Darmlumen der Ratte - in Abhängigkeit von Dosis und Zeit.

Parameter für das Volumen dieses Flüssigkeitsverlustes ist die Differenz der Darmgewichte von Versuchs- und Kontrollgruppe.

Dunkle Säulen: Mittelwerte mit Standardabweichung des Darmgewichtes der Versuchsgruppen (N-Acetylcystein).

Helle Säulen: Mittelwerte mit Standardabweichung des Darmgewichtes der Kontrollgruppen (physiologische NaCl-Lösung).

nach 1-stündiger Verweildauer des N-Acetylcysteins noch keine signifikante Differenz ($p > 0,05$) zwischen Darmgewicht der Versuchsgruppe und dem ihrer Kontrollgruppe besteht. Nach 3-stündiger Verweildauer dagegen ist die Differenz schon signifikant ($p < 0,02$), und bezogen auf den Mittelwert der Versuchsgruppe beträgt die Zunahme des Darmgewichtes - als Parameter für die hyperosmolare Wirkung des N-Acetylcysteins - das 1,6-fache des Mittelwertes der Kontrollgruppe. Nach 5-stündiger Verweildauer der Lösung im Darm werden annähernd die gleichen Werte gefunden wie nach 3 Stunden, 24 Stunden später dagegen fehlt ein signifikanter Unterschied im Darmgewicht der zu vergleichenden Gruppen ($p > 0,05$).

Bei Erhöhung der N-Acetylcystein-Dosis auf 3,0 ml steigt das Darmgewicht schon nach 1 Stunde hochsignifikant an ($p < 0,001$), bezogen auf die Mittelwerte von Versuchs- und Kontrollgruppe auf das 1,9-fache; nach 3 und 4 Stunden beträgt das Darmgewicht der N-Acetylcystein-Gruppe sogar das 2,5-fache der Kontrollgruppe.

Bei der Versuchsgruppe, die 5,0 ml N-Acetylcystein rektal erhalten hatte, wurden annähernd die gleichen hochsignifikanten ($p < 0,001$) Anstiege des Darmgewichtes gesehen, hier sogar schon nach 30 Minuten.

Dieser mit Mengen von 3,0 und 5,0 ml N-Acetylcystein produzierbare enorme Gewichtsanstieg des Darmes kann nur durch einen voluminösen Einstrom von Flüssigkeit aus der Blutbahn in das Darmlumen erklärt werden, da die Versuchstiere vor und während der Behandlung mit N-Acetylcystein weder Nahrung noch Wasser erhalten hatten, und vergleichbare Tierkollektive, denen an Stelle des N-Acetylcystein lediglich physiologische NaCl-Lösung gleicher Menge in den Darm instilliert worden war, einen solchen Gewichtsanstieg vermissen ließen.

Da als Folge des durch N-Acetylcystein ausgelösten osmotischen Vorganges im Darm ein Anstieg des Hämatokrits zu erwarten ist, wurde dieser als zweiter Parameter für die Flüssigkeitsverschiebung gewählt und jeweils zu Beginn und am Ende der N-Acetylcystein-Verweildauer bestimmt. Die Differenz dieser Hämatokritwerte wurde mit dem entsprechenden Differenzwert der dazugehörenden Kontrollgruppe verglichen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abbildung 9 grafisch dargestellt:

Auch hier fehlt bei der Versuchsgruppe mit der Dosis 1,0 ml N-Acetylcystein - ähnlich wie bei der Untersuchung des Darmgewichtes eine sicher signifikante Änderung des Hämatokrits bei Gegenüberstellung mit den NaCl-Kontrollgruppen, wobei die Länge der Verweildauer keine Rolle spielt. In den Dosisgruppen 3,0 ml und 5,0 ml dagegen unterscheiden sich die Differenzwerte des Hämatokrits der Versuchsgruppen und der Kontrollgruppen immer hochsignifikant und zwar schon nach einer kurzen Verweildauer von 1 Stunde bzw. 1/2 Stunde. Das bedeutet, daß rektal verabreichtes N-Acetylcystein beim Versuchstier einen Anstieg des Hämatokrits von 12 - 13 %, bei einer Dosis von 5,0 ml sogar um 20 % verursachen kann, während im gleichen Zeitraum und bei gleicher Dosis von physiologischer NaCl-Lösung der Hämatokritwert nur um Werte zwischen 1 und 3 % schwankt.

Der signifikante Anstieg des Hämatokrits nach rektaler Gabe von N-Acetylcystein korreliert also eindeutig mit der Zunahme des

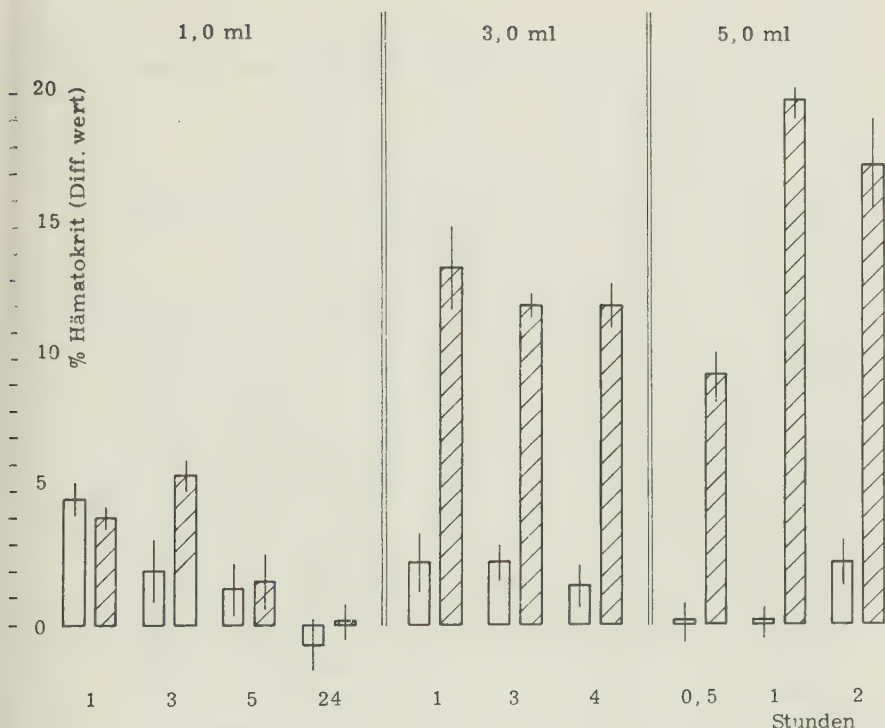


Abbildung 9

Darstellung der durch 20%iges N-Acetylcystein verursachten Flüssigkeitsverschiebung in das Darmlumen der Ratte - in Abhängigkeit von Dosis und Zeit.

Parameter für das Volumen der Flüssigkeitsverschiebung ist der Hämatokrit bzw. die Differenz seiner Werte, die zu Beginn und am Ende der Verweildauer des N-Acetylcystein gemessen wurden.

Dunkle Säulen: Mittelwerte mit Standardabweichung der Hämatokritdifferenzen der Versuchsgruppen (N-Acetylcystein).

Helle Säulen: die gleichen Werte bei den Kontrollgruppen (physiologische NaCl-Lösung).

Anzahl (n) der Versuchstiere pro Gruppe wie in Abbildung 8.

Darmgewichtes und muß daher wie diese als Folge der hohen osmotischen Wirksamkeit der N-Acetylcystein-Lösung im Darm angesehen werden.

Zur Fragestellung 4) Wie groß ist die Flüssigkeitsverschiebung nach enteraler Applikation anderer hyperosmolarer Lösungen im Vergleich zu der nach N-Acetylcystein gesehenen?

Zur Prüfung dieser Frage wurden 3 Lösungen verwendet: 7,5 %ige NaCl-Lösung und 44 %ige Glukose, die beide die gleiche Osmolarität wie N-Acetylcystein besitzen, und daneben ein wasserlösliches Kontrastmittel (Gastrografin (R)), dessen Osmolarität annähernd doppelt so hoch ist. Jeweils 5,0 ml dieser Lösungen wurden unter den oben beschriebenen Versuchsbedingungen vergleichbaren Rattenkollektiven in den Enddarm gespritzt. Die nach 1- und 2-stündiger Verweildauer gemessenen Werte des Darmgewichtes und die Differenzwerte des Hämatokrits wurden in Abbildung 10 und 11 den entsprechenden Werten einer Kontrollgruppe und einer N-Acetylcystein-Gruppe gleicher Dosis gegenüber gestellt. Die Abbildung 10 zeigt, daß alle 3 genannten Lösungen nach 1- und 2-stündiger Verweildauer im Darm eine auf die Kontrollgruppe bezogene hochsignifikante Gewichtszunahme, bzw. einen massiven Einstrom von Flüssigkeit in das Darmlumen hervorrufen, ähnlich der beschriebenen Wirkung von N-Acetylcystein. Die Wirkung der 7,5 %igen NaCl-Lösung ist dabei trotz der Isoosmolarität mit der Glukoselösung und dem N-Acetylcystein am niedrigsten, was damit zu erklären ist, daß diese hypertone Elektrolytlösung gleichzeitig und im Vergleich zu den anderen Lösungen auch am schnellsten resorbiert wird. Die osmotische Aktivität des Kontrastmittels ist dagegen ebenso groß wie die des

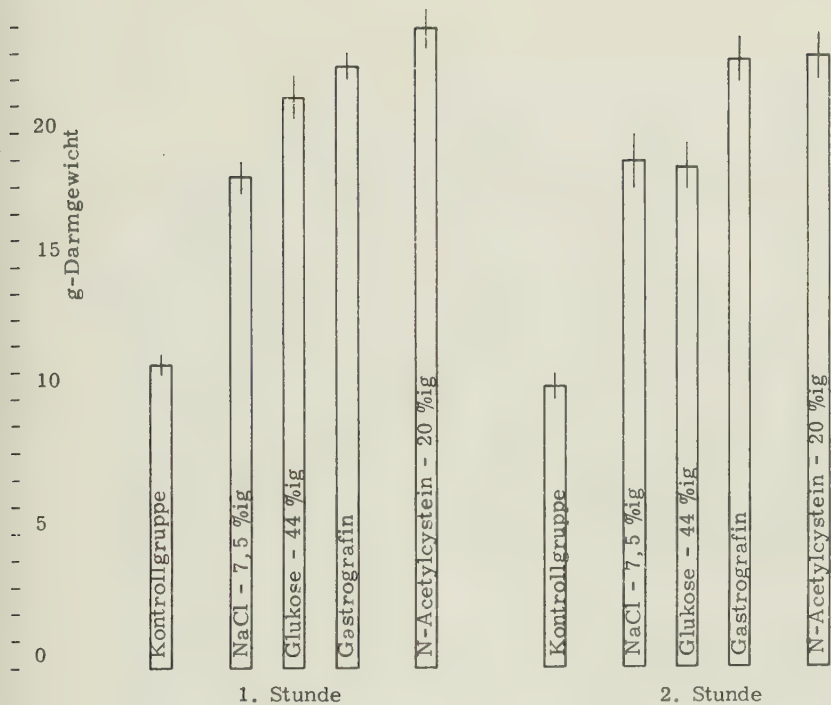


Abbildung 10

Darstellung der osmotisch bedingten Flüssigkeitsverschiebung in das Darmlumen der Ratte, hervorgerufen durch die hyper-tonen Lösungen: NaCl - 7,5%ig, Glukose - 44%ig und Gastro-grafin; zum Vergleich die osmotische Wirkung der 20%igen N-Acetylcystein-Lösung.

Parameter für das Flüssigkeitsvolumen ist wieder das Darm-gewicht; Dosis pro Versuchstier: 5,0 ml; die Tiere der Kon-trollgruppen erhielten entsprechend 5,0 ml physiologische NaCl-Lösung; Verweildauer der Lösungen im Darm: 1 und 2 Stunden.

Säulen = Mittelwert mit Standardabweichung des Darmgewich-tes der verschiedenen Versuchsgruppen (n = 7 pro Gruppe).



Abbildung 11

Analog der Abbildung 10 Darstellung der osmotischen Aktivität der hypertonen Lösungen: NaCl - 7,5%ig, Glukose - 44%ig und Gastrografin im Darm der Ratte; zum Vergleich die Wirkung der 20%igen N-Acetylcystein-Lösung; gemessen am Parameter des Hämatokrits.

In den Säulen ist die Differenz der Hämatokritwerte dargestellt (Mittelwert und Standardabweichung pro Gruppe, $n = 7$ pro Gruppe), die zu Beginn und am Ende der Verweildauer der einzelnen Lösungen bestimmt wurden.

N-Acetylcysteins.

Die Untersuchung der Hämatokritwerte ergab für die Glukoselösung und das Kontrastmittel ähnlich hohe Differenzen zwischen Ausgangs- und Endwert im Sinne eines hochsignifikanten Anstieges (Abbildung 11). Der Hämatokrit verhält sich damit ähnlich wie nach Applikation der gleichen Dosis N-Acetylcystein. Dagegen fällt die Gruppe, die die 7,5 %ige NaCl-Lösung erhalten hatte, auffallend aus dieser Untersuchungsreihe heraus: obwohl im Vergleich zur Kontrollgruppe das Darmgewicht als Ausdruck des Wassereinstromes signifikant zugenommen hatte, ließ sie einen nennenswerten Anstieg des Hämatokrits vermissen; in diesem Fall wird der Ausgleich des Hämatokrits - neben der genannten Wasserresorption - zusätzlich durch den aktiven Na-Ionen-Transport der Darmschleimhaut erreicht.

Wie hier beschrieben wurde, tolerieren Ratten den mit N-Acetylcystein ausgelösten Volumen-Mangelschock sehr schlecht: innerhalb eines Zeitraumes von 2 Stunden verstarben 9 von 13 Tieren spontan nach enteraler Dosis von 0,5 ml. Die Toleranz gegenüber einer Flüssigkeitsverschiebung in extravasale Räume war dagegen bei den Tierkollektiven, die an Stelle von N-Acetylcystein die oben angeführten hyperosmolaren Lösungen erhalten hatten, unvergleichbar besser: lediglich aus der Glukosegruppe starb 1 von 13 Tieren, während die Versuchstiere aus der 7,5 % -NaCl-Gruppe und insbesondere aus der Kontrastmittelgruppe den Untersuchungszeitraum überlebten, obwohl gerade bei letzterer aus der Gewichtszunahme des Darmes und dem signifikanten Hämatokritanstieg auf eine enorme Störung des Flüssigkeitshaushaltes geschlossen werden muß.

Bei den makroskopischen und mikroskopischen Befunden am Darm ergaben sich ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen der N-Acetylcysteingruppe und den Gruppen, die eine der zu verglei-

chenden hyperosmolaren Lösungen erhalten hatten. Makroskopisch konnte lediglich innerhalb der Glukosegruppe eine signifikante Dilatation der Mesenterialgefäße gesehen werden, verbunden mit vereinzelten kleinen Blutungen an der Kolonserosa. Dem entsprach histologisch eine deutliche ödematöse Auflockerung der submukösen Gewebsstrukturen mit dilatierten und gestauten Gefäßen. Innerhalb der beiden anderen Gruppen bot sich makroskopisch und mikroskopisch kein eindeutig pathologischer Befund.

V DISKUSSION DER EXPERIMENTELLEN, UND KLINISCHEN ERFAHRUNGEN MIT N-ACETYLCYSTEIN

Die im vorangegangenen Kapitel dargestellten Untersuchungen an der Ratte führen im Hinblick auf die klinische Verwendbarkeit des N-Acetylcystein beim Mekoniumileus zu einer Reihe von Schlußfolgerungen:

- 1) Enteral verabreichtes N-Acetylcystein ruft ab einer bestimmten Dosisgröße einen nur schwer kompensierbaren Volumenschock hervor. Dieser Schock entsteht durch Übertritt von Flüssigkeit aus der Blutbahn in das Darmlumen, die Darmwand und bei großer Dosis auch in die freie Bauchhöhle. Die eigentlichen pathophysiologischen Vorgänge dieser Transsudation, die durch das Konzentrationsgefälle zwischen Blut und der N-Acetylcysteinlösung im Darmlumen ausgelöst werden, und die qualitative Zusammensetzung ihres Substrates konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden.

Neben der Transsudation, die in ähnlichem Ausmaß auch mit anderen hypertonen Lösungen, vor allem mit Gastrografin (R) produziert werden kann, verursacht enteral verabreichtes N-Acetylcystein eine makroskopisch und mikroskopisch nachweisbare Schädigung der Darmwand im Sinne einer hämorrhagischen Entzündung, die nach Gastrografin (R) nicht beobachtet werden konnte. Da N-Acetylcystein rasch resorbiert wird (REAS 47), das Kontrastmittel Gastrografin dagegen praktisch überhaupt nicht, muß die Ursache für die toxische Darmwandschädigung in der Resorption des N-Acetylcystein gesucht werden und nicht in dem von ihm ausgelösten osmotischen Vorgang. Die toxische Darmwandschädigung erklärt damit auch die unterschiedliche Fähigkeit der Versuchstiere in der Toleranz von N-Acetylcystein und Gastrografin, obwohl mit beiden Lösungen Flüssigkeitsverschiebungen gleichen Volumens produziert wurden.

- 2) Als absolut toxisch erwies sich im Tierexperiment die Dosis von 3 ml/Ratte, was unter Berücksichtigung des gering differierenden Einzelgewichtes der Versuchstiere und bezogen auf Kilogramm einer Dosis von 22 ml/kg-Körpergewicht entspricht. Diese absolut toxische N-Acetylcystein-Dosis reicht bedenklich nahe an die Mengen, die bisher in der Literatur zur Therapie des Mekonium-ileus angegeben wurden.

REGENBRECHT et al. (48) haben - einen Fall der Kasuistik ausgenommen - bei ihrer Behandlungsmethode des Mekoniumileus zwischen 10 und 16 ml/kg-Körpergewicht in den geschlossenen Darm instilliert (verdünnt mit 3 %iger Wasserstoffperoxyd-Lösung im Verhältnis 2 : 1); in der Annahme, diese Dosis sei hinsichtlich des mukolytischen Effekts zu gering, hatten sie in einem Fall sogar 35 ml/kg-Körpergewicht angewandt, was zu einem eindeutigen und irreparablen Schock führte, dem das Kind trotz

Infusionsbehandlung rasch erlag.

Beim Versuchstier ruft die entsprechend große Dosis einen Flüssigkeitsverlust in extravasale Räume hervor, der die Größenordnung von 1/10 und mehr des Körpergewichts besitzt und durch gleichzeitige subkutane Infusion von physiologischer NaCl-Lösung nicht kompensiert werden konnte.

MEEKER et al. (41, 42) geben mit 15 bis 20 ml/kg-Körpergewicht sogar noch eine höhere Einzeldosis an; im Gegensatz zu REGENBRECHT haben sie jedoch das N-Acetylcystein etwas mehr verdünnt (im Verhältnis 1 : 1 mit nur 1 %iger Wasserstoffperoxyd-Lösung) und das Lösungsgemisch nach 30 bis 45 Minuten wieder abgesaugt. Möglicherweise haben sie dadurch schwerwiegende Folgen im Sinne des Schocks vermieden, da diesbezügliche Hinweise in ihrer Kasuistik fehlen.

Dagegen berichten mehrere der von SHAW (60) innerhalb der American Academy of Pediatrics befragten Kinderchirurgen über ein Schocksyndrom nach Behandlung des Mekoniumileus mit N-Acetylcystein. SHAW selbst untersuchte die Verträglichkeit enteral verabreichten 20 %igen N-Acetylcyteins an einer Reihe von Hundebabies und beobachtete eine ähnlich heftige Transsudation in das Darmlumen und in die freie Bauchhöhle neben Blutungen und Ulcerationen der Schleimhaut. Leider fehlen in seiner Arbeit exakte Angaben über das Verhältnis von Dosis zu Körpergewicht.

Aus dem klinischen Erfahrungsbericht von WITTRIN et al. (71) über die Behandlung des Mekoniumileus unter Verwendung von N-Acetylcystein können ebenfalls keine Hinweise auf die

Dosierung entnommen werden. Insgesamt sind die Berichte über die mukolytische Therapie des Mekoniumileus und der damit verbundenen Dosierungsprobleme also spärlich und unbefriedigend.

- 3) Auf Grund der tierexperimentell gewonnenen Erfahrungswerte für die Dosierung muss daher gefordert werden, dass bei enteraler Anwendung des N-Acetylcystein (20 %ig) die Dosisgröße 10 ml/kg-Körpergewicht beim Neugeborenen nicht überschritten werden darf, also eine Höchstdosis darstellt. In gleichem Masse muss die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen und kontinuierlichen Überwachung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes betont werden, um dessen mögliche, durch die Wirkung des N-Acetylcysteins hervorgerufene Entgleisung rasch substituieren zu können.

- 4) Da das unverdünnte, als 20 %ige Lösung im Handel befindliche Mukolytikum auch bei der therapeutisch vertretbaren Höchstdosis von 10 ml/kg-Körpergewicht gelegentlich im Tierversuch ein geringgradiges Ödem der Darmwand und nach längerer Verweildauer auch vereinzelt petechiale Blutungen an der Serosa hervorrufen konnte, ist die Herabsetzung der Konzentration zu fordern. An einer zusätzlichen Untersuchungsreihe (n=10) zeigte sich, dass die Dosis von 10 ml/kg-Körpergewicht einer nur 10 %igen N-Acetylcystein-Lösung keine pathologischen Veränderungen am Intestinaltrakt der Ratte hervorruft, wobei zur Verdünnung physiologische NaCl-Lösung verwendet worden war.

Ob durch eine Verdünnung auch der lytische Effekt auf die

Viskosität des Mekoniums herabgesetzt wird, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geprüft werden. Es scheint aber zumindest unwahrscheinlich, da SHAW (60) Untersuchungen über den Wirkungsgrad unterschiedlicher N-Acetylcystein-Konzentrationen in vitro angestellt hat und mit niedrigen Konzentrationen (4- und 6-%ige Lösungen) eine annähernd gleichgroße Herabsetzung der Viskosität sah wie mit höheren Konzentrationen. Allerdings muss betont werden, dass diese Viskositätsprüfungen an normalem Mekonium vorgenommen wurden.

- 5) Wasserstoffperoxyd ist als Verdünnungsmittel oder Coagens für N-Acetylcystein bei der Behandlung des Mekoniumileus unbedingt abzulehnen!

MEEKER und KINCANNON (41) gaben in ihrem Bericht über die erste erfolgreiche Behandlung des Mekoniumileus mit N-Acetylcystein eine Verdünnung des Mukolytikums an. Sie benutzten dazu 1-%ige Wasserstoffperoxyd-Lösung unter Bezug auf eine Mitteilung von OLIM UND CIUTI (46), die bei 2 Fällen von Mekoniumileus ausschließlich Wasserstoffperoxyd (0,75 %ig) verwendet haben und damit eine rasche und vollständige Entleerung des Darmes beobachteten. Die verblüffende Wirkung des Wasserstoffperoxyds schrieben sie dem naszierenden Sauerstoff zu, der die Oberflächenspannung zwischen Darmwand und Mekonium herabsetzen soll. Trotz der Fragwürdigkeit, einen zweimaligen Therapieerfolg beim Mekoniumileus als Kriterium für die Wirksamkeit eines Lösungsmittels zu betrachten - wobei in einem Fall auf Grund des klinischen Verlaufes lediglich

ein Mekonium-Pfropf-Syndrom vorzuliegen schien -, wurde in der Folgezeit fast ausschließlich Wasserstoffperoxyd als Verdünnungsmittel oder Coagens für N-Acetylcystein verwendet, obwohl inzwischen eine Reihe von Autoren auf Nebenwirkungen und Gefahren der Darmspülung mit Wasserstoffperoxyd hingewiesen haben (BRODEUR 5, DANIS 9, ELLIS et al. 16, SHAW et al. 59). So wurde über das Auftreten von Gasblasen in den Mesenterialgefäßen, ausgedehnte Dünndarmgangrän und Kolonruptur sowie über Gefäßthrombosen nach Anwendung von 3-%igem und 1-%igem Wasserstoffperoxyd berichtet. SHAW et al. (59) konnten sowohl klinisch den frappanten Lösungseffekt des Wasserstoffperoxyds und seine extremen Nebenwirkungen bestätigen als auch durch eingehende tierexperimentelle Untersuchungen beweisen, dass die Instillation von Wasserstoffperoxyd in den Darm zu einem raschen Übertritt von freiwerdendem Sauerstoff in die Lymph- und Blutbahnen, auch in den arteriellen Schenkel führt. Er konnte beobachten, dass bei zunehmendem Flüssigkeitsdruck im Darmlumen das Blut in den Mesenterialgefäßen bis zur Portalvene nahezu vollständig durch gasförmigen Sauerstoff verdrängt wird. Um diesen Vorgang auszulösen, genügte im Tierexperiment schon eine 0,75-%ige Lösung - eine Konzentration, wie sie von OLIM und CIUTI klinisch angewandt worden war.

Die eigenen tierexperimentellen Untersuchungen mit Wasserstoffperoxyd bestätigten die Beobachtungen von SHAW et al.: bereits mit 20 ml/kg-Körpergewicht einer 1-%igen Lösung konnte an Ratten eine irreparable Gasembolie erzeugt werden, die in wenigen Minuten zum Tode führte. Im Gegen-

satz zu den Beobachtungen von SHAW et al. wurden bei der Ratte auch Gasembolien in der Leber und im suprahepatischen Teil der vena cava caudalis gesehen.

Zudem handelt es sich beim Abbau des Wasserstoffperoxyd zu Sauerstoff und Wasser um eine exotherme Reaktion mit erheblicher Wärmeentwicklung. Eine Schädigung des Darmepithels, sei es direkt thermisch oder über eine Störung der geweblichen Enzymsysteme, und die Möglichkeit der Penetration von Darminhalt einschließlich Mikroorganismen wird damit naheliegend. In gleicher Weise entsteht bei Mischung von Wasserstoffperoxyd mit N-Acetylcystein eine exotherme Reaktion, die sehr rasch abläuft und bei einem Mengenverhältnis der Reaktionsteilnehmer von 1 : 1 das vorhandene Wasserstoffperoxyd vollständig verbraucht. Seine Verwendung als Verdünnungsmittel für N-Acetylcystein ist damit nicht nur gefährlich, sondern auch sinnlos.

In Anbetracht der aufgezeigten Gefahren muss nach der Zweckmäßigkeit einer Therapie mit dem Mukolytikum N-Acetylcystein gefragt werden. Zwar besteht an seiner in vitro geprüften, spezifisch mukolytischen und damit viskositätsmindernden Wirkung kein Zweifel (SHEFFNER 61), bei der besonderen Situation des Mekoniumileus aber scheint seine osmotische Wirkung, d.h. der dadurch ausgelöste Flüssigkeitseinstrom für die Lösung des zäh an der Darmwand haftenden Mekoniums verantwortlich zu sein. Dafür spricht die Tatsache, dass auch mit einer anderen, hyperosmolaren Lösung ein ähnlicher, wenn nicht sogar gleichwertiger Lösungseffekt wie mit N-Acetylcystein erzielt werden kann. 1967 gelang es NOBLETT (44) bei 4

Neugeborenen mit klinisch und röntgenologisch offensichtlich unkompliziertem Mekoniumileus - in jedem Fall konnte die Diagnose später durch den Schweißtest erhärtet werden - die Ileussituation konservativ allein mit Gastrografin-Einläufen zu beherrschen. Dabei wurde das hypertone Kontrastmittel unter Röntgen-Sichtkontrolle über das enge terminale Ileum bis in die erweiterten Dünndarmschlingen gebracht; 15 Minuten bis 3 Stunden später entleerten alle Patienten eine so ausgiebige Mekoniummenge, dass die Ileussymptomatik verschwand. Bei gleichzeitig ausgewogener Infusionsbehandlung sah die Autorin in keinem Fall Anzeichen für einen Volumen-Mangelschock. Ähnlich günstige Ergebnisse mit Gastrografin-Einläufen beim Mekoniumileus - das Vorliegen seiner unkomplizierten Form vorausgesetzt - wurden inzwischen von einer Reihe weiterer Autoren bestätigt (ENGERT et al. 17, FRECH et al. 21, LEVICK et al. 36, RICKHAM 51, SCHMIDT 55, TUCKER et al. 68).

Gastrografin (R) ist ein jodhaltiges wasserlösliches Kontrastmittel, dessen chemische Grundsubstanz x) seit langem in der Angio- und Urografie verwendet wird. Seine Wirksamkeit beim Mekoniumileus ist nur in seinem hohen osmotischen Druck (54,2 at) zu suchen, da es keine spezifisch schleimlösenden oder enzymatischen Eigenschaften besitzt. Seine osmotische Aktivität bei enteraler Anwendung entspricht der des N-Acetylcysteins, was ausführlich hier dargestellt wurde (Abbildung 10).

(R) Schering

x) Gastrografin enthält neben Geschmackskorrigentien und einem Netzmittel das Natrium- und Methylglucaminsalz der N,N'-Diacetyl-3,5 diamino -2,4,6-trijodbenzoesäure in wässriger Lösung.

Ganz im Gegensatz zu N-Acetylcystein ist es jedoch außerordentlich untoxisch ^{xx)} und gewebtsfreundlich, was die intravasale Verwendung seiner Grundsubstanz beweist; analog dazu wurden auch bei den eigenen tiereperimentellen Untersuchungen nach Instillation von Gastrografin keine pathologischen Veränderungen an der Darmwand gesehen.

Wenn also für die Mobilisation des impaktierten Mekoniums beim Mekoniumileus im wesentlichen ein osmotischer Vorgang notwendig ist und nicht eine spezifisch mukolytische Reaktion, wie die guten Resultate mit dem mukolytisch inaktiven Gastrografin nahelegen, muß auf der Suche nach einem adäquaten Lösungsmittel für die Therapie des Mekoniumileus das gefahrlosere gewählt und das unzumeknmäßige, weil mit möglichen fatalen Nebenwirkungen behaftete, fallen gelassen werden.

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Das Ergebnis dieser Untersuchung über Möglichkeiten und Gefahren der Behandlung des Mekoniumileus mit N-Acetylcystein kann in folgenden Punkten zusammengefaßt werden:

- 1) N-Acetylcystein ist sowohl spezifisch mukolytisch als auch osmotisch aktiv und daher theoretisch bei der Behandlung des Mekoniumileus anwendbar.
- 2) Die darüber vorliegenden klinischen Erfahrungsberichte sind zahlenmäßig zu gering und hinsichtlich Methodik,

^{xx)} LD 50 der chem. Grundsubstanz beträgt bei i. v. Injektion für die Ratte 19 g/kg - Körpergewicht

Dosierung und Nebenwirkungen zu uneinheitlich, um den therapeutischen Wert des N-Acetylcystein sicher zu beurteilen.

- 3) Durch tierexperimentelle Untersuchungen wurde gezeigt, dass enteral verabreichtes N-Acetylcystein ab einer Dosis von 20 ml/kg-Körpergewicht, wobei diese Größenordnung nicht weit über den bereits klinisch benutzten Dosisgrößen liegt, gravierende Reaktionen an der Darmwand hervorruft im Sinne einer hämorrhagischen Entzündung, die im Zusammenhang mit einem Volumenmangelschock zum Tod des Versuchstieres führt.
- 4) Als klinisch vertretbare Höchstdosis des 20-%igen N-Acetylcystein werden gemäss den experimentellen Erfahrungswerten 10 ml/kg-Körpergewicht angegeben, wobei die zu verwendende Gesamtmenge mit physiologischer NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 1 verdünnt werden muss.
- 5) Wasserstoffperoxyd, in der Literatur bisher als Verdünnungsmittel oder Coagens für N-Acetylcystein angegeben, ist absolut in der Behandlung des Mekoniumileus abzulehnen, da es Gasembolien hervorruft.
- 6) Da auf Grund der bisherigen Erfahrungen weniger ein mukolytischer als vielmehr ein osmotischer Prozess im Darm für die Lösung des Mekoniums notwendig scheint, ist dem Gastrografin als Lösungsmittel unbedingt der Vorzug zu geben, da seine osmotische Aktivität bei fehlender Toxizität genau so gross ist wie die des N-Acetylcystein.

VII LITERATUR

- 1) AKTUELLE PROBLEME DER MUKOVISZIDOSE - Bericht über die IV. Internationale Konferenz über Cystische Fibrose des Pankreas, 20. Sept. 1966, Bern/Grindelwald; in Dtsch. Med. Wschr. 92 (1967), 272.
- 2) ANDERSEN, D.H.: Cystic Fibrosis of Pancreas and its Relation to Celiac Disease: Clinical and Pathologic Study, Amer. J. Dis. Child. 56 (1938), 344.
- 3) AYERS, W.B.: zitiert nach H.G. COERPER et al.
- 4) BISHOP, H.C., C.E. KOOP: Management of Meconium Ileus, Ann. Surg. 145 (1957), 410.
- 5) BRODEUR, A.E.: Peroxide Lavage of Colon in Children held risky, Med. Tribune 7 (1966), 1
- 6) BUCHANAN D.J., S. RAPOPORT: Chemical Comparison of Normal Meconium and Meconium from Patient with Meconium-ileus, Pediatrics 9 (1952), 304.
- 7) COERPER H.G., R. DAUM, W.CH. HECKER: Beitrag zur Klinik des Mekoniumileus, Bruns Beitr. klin. Chir. 215 (1967), 467.
- 8) CONRAD H.CH., S.W. BENDER, O. HÖVELS: Vereinfachte Diagnostik der Mukoviszidose mit einer Natrium-sensiblen Elektrode, Diagnostik 5 (1972), 169.
- 9) DANIS R.: Dangers of Hydrogen Peroxide in Pediatric Surgery, presented at meeting of American Academy of Pediatrics, Chicago Oct. 23, 1966.
- 10) DI SANT'AGNESE P.A., R.C. DARLING, G.A. PERERA, E. SHEA: Abnormal Electrolyt Composition of Sweat in Cystic Fibrosis of the Pancreas, Pediatrics 12 (1953), 549.
- 11) DI SANT'AGNESE P.A.: Cystic Fibrosis of Pancreas, Amer. J. Med. 21 (1956), 406.
- 12) DI SANT'AGNESE P.A., R.C. TALAMO: Pathogenesis and Physiopathologie of Cystic Fibrosis of the Pancreas, New Eng. J. Med. 227 (1967), 1287, 1343, 1399.

- 13) DISCHE Z.: Reciprocal Relation between Fucose and Sialic Acid in Mammalian Glycoproteins, *Ann. New York Acad. Sc.* 106 (1963), 259.
- 14) DONNISON A.B., H. SHWACHMAN, R.E. GROSS: A Review of 164 Children with Meconium Ileus seen at the Children's Hospital Medical Center, Boston, *Pediatrics* 37 (1966), 833.
- 15) EHRENPREIS TH.: Meconium Ileus and Hirschsprung's Disease, *Acta paediat. (Uppsala)* 40 (1951), 227.
- 16) ELLIS D.G., H.W. CLATWORTHY: Meconium Plug Syndrome revisited, *J. Pediat. Surg.* 1 (1966), 54.
- 17) ENGERT J., H. FENDEL, G. HOLLMANN: Indikation und Ergebnisse der konservativen Behandlung des Mekoniumileus durch Kontrasteinlauf mit Gastrografin, Vortrag gehalten auf der 69. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Bad Pyrmont Okt. 1972.
- 18) FANCONI G., E. UEHLINGER, G. KNAUER: Das Coeliakiesyndrom bei angeborener cystischer Pancreasfibromatose und Bronchiektasien, *Wien. Med. Wschr.* 86 (1936), 753.
- 19) FARBER S.: Pancreatic Function and Disease in Early Life, V. Pathologic Changes associated with Pancreatic Insufficiency in Early Life, *Arch. Path.* 37 (1944), 238.

FARBER S.: Relation of Pancreatic Achylia to Meconium Ileus, *J. Pediat.* 24 (1944), 387.
- 20) FOX P.F., W.J. POTTS: zitiert nach COERPER et al.
- 21) FRECH S., W.H. Mc ALLISTER, J. TERNBERG, D. STROMINGER: Meconium Ileus relieved by 40 per cent Water-Soluble Contrast Enemas, *Radiology* 94 (1970), 341.
- 22) GLANZMANN E.: Dysporia entero-broncho-pancreatica congenita familiaris, *Ann. Paediat. (Basel)* 166 (1946), 289.
- 23) GROSS R.E.: The Surgery of Infancy and Childhood. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1961.

- 24) GUGLER E., J.C. PALLAVICINI, H. SWERDLOW, P.A. DI SANT'AGNESE: Role of Calcium in Submaxillary Saliva of Patients with Cystic Fibrosis, *J. Pediat.* 71 (1967), 585.
- 25) HECKER W.CH.: Der Mekoniumileus, *Münch. Med. Wschr.* 46 (1970), 2098.
- 26) HERSON R.E.: Meconium Ileus, *Radiology* 68 (1957), 568.
- 27) HERZOG B.: Zum Mekoniumileus, *Helv. Chir. Acta* 34 (1967) 520.
- 28) HIATT R.B., P.E. WILSON: Celiac Syndrome: Therapy of Meconium Ileus, *Surg. Gynec. Obstet.* 87 (1948), 317.
- 29) HOLSCLOW D.S., N.B. ECKSTEIN, H.H. NIXON: Meconium Ileus, *Amer. J. Dis. Child.* 109 (1965), 101.
- 30) KELLER W., A. WISKOTT: *Lehrbuch der Kinderheilkunde*, G. Thieme Verlag, Stuttgart 1966.
- 31) KNAUFF R.E., J.A. ADAMS: Meconium Proteins and Mucoproteins in Meconium Ileus, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 127 (1968), 801.
- 32) KREJCI A., A. ROSENKRANZ, F. HELMER: Pädiatrische und chirurgische Problematik des Mekoniumileus beim Neugeborenen, *Z. Kinderchir.* 9,2 (1970), 200.
- 33) LANDSTEINER K.: Darmverschluss durch eingedicktes Mekonium: Pankreatitis, *Zbl. Allg. Path.* 16 (1905), 903.
- 34) LAWSON D., B.A. SAGGERS, M.J. CHAPMAN: Screening for Cystic Fibrosis by Measurement of Unstimulated Parotid Saliva levels, *Arch. Dis. Childh.* 42 (1967), 689.
- 35) LEONIDAS J. C., W.E. BERDON, D.H. BAKER, T.V. SANTULLI: Meconium Ileus and its Complications, *Amer. J. Roentgenol.* 108 (1970), 598.
- 36) LEVICK, LILLIE, CHRISPIN: Bericht über Kontrasteinläufe mit Gastrografin, Vortrag auf der 8. Tagung der "European Society of Pediatric Radiology", Helsingör, Mai 1971.

- 37) MANGOS J.A., N.R. McSHERRY, P. J. BENKE: A Sodium Transport Inhibitory Factor in the Saliva of Patients with Cystic Fibrosis of the Pancreas, *Pediat. Res.* 1 (1967), 436.
- 38) MANGOS J.A., N.R. McSHERRY: Studies on the Mechanism of Inhibition of Sodium Transport in Cystic Fibrosis of the Pancreas, *Pediat. Res.* 2 (1968), 378.
- 39) MANGOS J.A.: in "Aktuelle Probleme der Mukoviszidose", *Dtsch. Med. Wschr.* 95 (1970), 42.
- 40) MATZNER R.: zitiert nach COERPER et al.
- 41) MEEKER I.A., W.N. KINCANNON: Acetylcysteine used to liquefy Inspissated Meconium causing Intestinal Obstruction in the Newborn, *Surgery* 56 (1964), 419.
- 42) MEEKER I.A., J.T. HILL, W.N. KINCANNON: Meconium Ileus: Inspissated Meconium with Intestinal Obstruction in the Newborn, *Surg. Clin. North Amer.* 44 (1964), 1483.
- 43) NEUHAUSER E.B.D.: Roentgen Diagnosis of Fetal Meconium Peritonitis, *Amer. J. Roentgenol.* 51 (1944), 421.
NEUHAUSER E.B.D.: Roentgen Changes Associated with Pancreatic Insufficiency in Early Life, *Radiology* 46 (1946), 319.
- 44) NOBLETT H.R.: Treatment of Uncomplicated Meconium Ileus by Gastrografin Enema: A preliminary Report, *J. Pediat. Surg.* 4, 2 (1969), 190.
- 45) OBERNIEDERMAYER A.: *Lehrbuch der Chirurgie und Orthopädie des Kindesalters* (herausgegeben von A. Oberniedermayer), Band II, Springer Verlag 1959.
- 46) OLIM C.B., A. CIUTI: Meconium Ileus: a New Method of Relieving Obstruction, *Ann. Surg.* 140 (1954), 736.
- 47) REAS H.W.: The Effect of N-Acetylcysteine on the Viscosity of Tracheobronchial Secretions in Cystic Fibrosis of the Pancreas, *J. Pediat.* 62 (1963), 31.
REAS H.W.: The Use of N-Acetylcysteine in the Treatment of Cystic Fibrosis, *J. Pediat.* 65 (1964), 542.

- 48) REGENBRECHT J., D. HADID: Neue Gesichtspunkte zur Behandlung der Mukoviszidose, insbesondere des Mekoniumileus, Z. Kinderchir. 7, 3 (1969), 394.
- 49) REGENBRECHT J.: Persönliche Mitteilung.
- 50) REHBEIN F., H. HALSBAND: A Double-Tube Technic for The Treatment of Meconium Ileus and Small Bowel Atresia, J. Pediat. Surg. 3 (1968), 723.
- 51) RICKHAM P.P.: Intraluminal Intestinal Obstruction, Progress in Pediatric Surgery, 2 (1971), Edited by P.P. Rickham, W. CH. Hecker, J. Prérot.
- 52) ROSSI E., R. HAGMANN: Mukoviszidose, der heutige Stand der Therapie, Schweiz.Med.Wschr. 101 (1971), 413.
- 53) SANTULLI T.V.: in Pediatric Surgery, edited by C.D. Benson et al., Chicago: Year Book Medical Publishers 2 (1962), 720.
- 54) SCHACHTER H., G.H. DIXON: A Comparative Study of the Proteins in Normal Meconium and in Meconium Ileus Patients, Canad. J. Biochem. 43 (1965), 381.
- 55) SCHMIDT P.: Mekoniumileus, Vortrag gehalten auf der Arbeitstagung über Mukoviszidose, Freiburg i.Br. Nov. 1971.
- 56) SCHULTZE-JENA B.S., S.W. BENDER: Leitfaden zur Diagnose und Behandlung der Zystischen Fibrose (Mukoviszidose), Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Mukoviszidose e.V., Erlangen, 1967.
- 57) SCHULZ I.J., E. FRÖMTER: Mikropunktionsuntersuchungen an Schweißdrüsen von Mukoviszidosepatienten und gesunden Versuchspersonen, in A. Windorfer und U. Stephan (Herausgeber): Mukoviszidose. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1968.
- 58) SCHUTT W.H., T.E. ISLES: Protein in Meconium from Meconium Ileus, Arch. Dis. Childh. 43 (1968), 178.
- 59) SHAW A., A. COOPERMAN, J. FUSCO: Gas Embolism Produced by Hydrogen Peroxide, New Eng. Med. 277 (1967), 238.
- 60) SHAW A.: Safety of N-Acetylcysteine in Treatment of Meconium Obstruction of the Newborn, J. Pediat. Surg. 4 (1969), 119.

- 61) SHEFFNER A.L.: The Reduction in Viscosity of Mucoprotein Solutions by a New Mucolytic Agent, N-Acetyl-L-cysteine, *Ann. New York Acad. Sc.* 106 (1963), 298.
- 62) SHWACHMAN H., C.V. PRYLES, R.E. GROSS: Meconium Ileus a Clinical Study of Twenty Surviving Patients, *Amer. J. Dis. Child.* 91 (1956), 223.
- 63) SIMPSON T.E., H.B. LYNN, E.O. BURGERT: Nonoperative Treatment of Meconium Ileus: Report of a Case, *Mayo Clin. Proc.* 43 (1968), 725.
- 64) SMITH D.W., J.M. DOCTER, P.E. FERRIER, J.L. FRIAS, A. SPOCK: Possible Localisation of the Gene for Cystic Fibrosis of the Pancreas to the Short Arm of Chromosome 5, *Lancet* II, 7563 (1968), 309.
- 65) SPOCK A., H.M.C. HEICK, H. CRESS, W.S. LOGAN: Abnormal Serum Factor in Patients with Cystic Fibrosis of the Pancreas, *Pediat. Res.* 1 (1967), 173.
- 66) STEPHAN U., F.C. SITZMANN: Über eine neue Möglichkeit zur Behandlung pulmonaler Komplikationen der Mukoviszidose, *Dtsch. Med. Wschr.* 48 (1965), 2192.
- 67) STEPHAN U.: Zur Behandlung der Mukoviszidose (Zystische Fibrose) beim Kind, *Therapiewoche* 17 (1967), 1050.

STEPHAN U.: Therapie der Mukoviszidose, *M Schr. Kinderheilk.* 116 (1968), 81.
- 68) TUCKER A.S., R.J. IZANT: Problems with Meconium, *Amer. J. Roentgenol.* 112 (1971), 135.
- 69) VAN DE VOOREN M.J.: Persönliche Mitteilung.
- 70) WINDORFER A., U. STEPHAN (Herausgeber): Mukoviszidose (Zystische Fibrose), 2. Deutsches Symposium, Erlangen April 1968, G. Thieme Verlag Stuttgart.
- 71) WITTRIN G., K. SCHWEMMLE: Mekoniumileus-Probleme der Diagnostik und Therapie, *Therapiewoche* 38 (1970), 2236.
- 72) YOUNG D.M., G.W. SCHWERT, J.S. HARRIS: Viscosity and Origin of Meconium in Meconium Ileus, *Proc. Soc. Exp. Biol.* 99 (1958), 673.

L E B E N S L A U F

Ich, Ludwig Michael Wilhelm Schuster, wurde am 3.10.1934 als erstes Kind des Dr.med. Erich Schuster und seiner Ehefrau Dr. med. Helene Schuster geb. Kleimann in Tirschenreuth in der Oberpfalz geboren. Nach vier Jahren Volksschule in Kemnath-Stadt besuchte ich von 1945 bis 1953 das Humanistische Gymnasium in Ettal als Internatsschüler und bestand dort 1953 das Abitur. Ich begann in Würzburg das Studium der Medizin. Nach drei Semestern ging ich nach Marburg und legte dort 1956 die Ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem klinischen Studium in Würzburg, Wien und München bestand ich 1959 die Ärztliche Prüfung an der Ludwig Maximilians-Universität zu München. Dort begann ich meine Medizinalassistentenzeit auf der Chirurgicalen Abteilung der Universitätskinderklinik. Nach Ableistung der restlichen Medizinalassistentenzeit in der Krecke-Klinik, im Städtischen Krankenhaus an der Pappenheimstraße und in der Klinik Dr. Haas ging ich 1962 nach Erhalt der Ärztlichen Bestallung nach Regensburg. Bis 1964 war ich als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung der Städtischen Kinderklinik tätig. Anschließend arbeitete ich auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Regensburg. Im März 1968 ging ich wieder auf die chirurgische Abteilung der Städtischen Kinderklinik in Regensburg zurück, wo ich heute noch tätig bin.

Ich bin verheiratet und habe drei Kinder.

